

Prof. Dr. med. Regine Kahl
 Institut für Toxikologie der Universität Düsseldorf

Osteoporoseprophylaxe – Lebensführung und medikamentöse Therapie

Fortbildungsveranstaltung der Apothekerkammer
 Nordrhein/ Apothekerverband Köln
 22.05.2006
 Köln

Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren eine Fraktur zu erleiden

Frauen: 50 Jahre 5,8 %
 80 Jahre 70 %

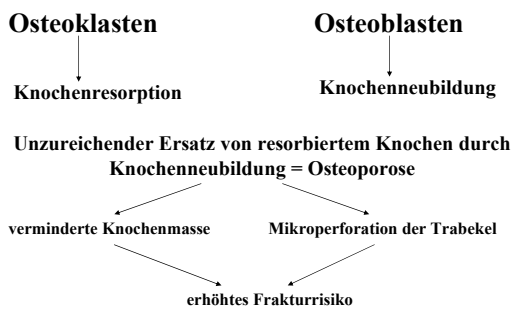
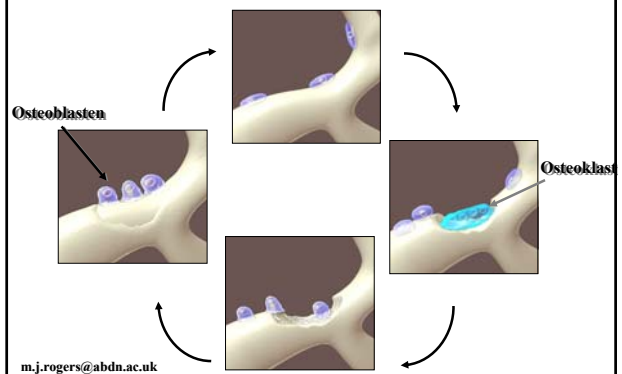
Männer: 1,5 – 2 fach niedriger

(Malmöer Frakturregister)

Klinische Risikofaktoren für ein $\geq 20\%$ iges Risiko, in den nächsten 10 Jahren eine Fraktur zu erleiden

- Weibliches Geschlecht
- Höheres Lebensalter
- atraumatische/niedrigtraumatische Wirbelfraktur in der Anamnese
- periphere Fraktur nach Bagateltrauma in der Anamnese
- Anamnese einer proximalen Femurfraktur (Hüftfraktur) bei Mutter oder Vater
- Multiple Stürze in der Anamnese
- Rauchen
- Immobilität
- Untergewicht (BMI < 20)

Der Remodeling-Zyklus des Knochens (~3 Monate)



2 Formen der Osteoporose

1. Postmenopausale Osteoporose

Verlust vorwiegend von spongiöser Knochensubstanz
 ↓
 Wirbelfrakturen

2. Osteoporose des älteren Menschen

Verlust von kompakter und spongiöser Knochensubstanz
 ↓
 Radius- und Schenkelhalsfrakturen, Wirbelfrakturen

Wann wird eine Knochendichtemessung* durchgeführt?

(DVO-Leitlinie Osteoporose nach der Menopause und im Alter 2006)

Frauen > 70 Jahre / Männer > 80 Jahre:

- immer-

*Standardverfahren D(E)XA = Dual Energy X-ray Absorptiometrie

Wann wird eine Knochendichtemessung durchgeführt?

Frauen 60 – 70 Jahre / Männer 70 – 80 Jahre:

- wenn schon eine Wirbelkörperfraktur vorliegt
- bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Risikofaktoren:
 - periphere Fraktur nach Bagateltrauma
 - proximale Femurfraktur eines Elternteils
 - Immobilität
 - Rauchen
 - Multiple Stürze in der Anamnese
 - Untergewicht

Wann wird eine Knochendichtemessung durchgeführt?

Frauen 50 – 60 Jahre / Männer 60 – 70 Jahre:

wenn schon eine Wirbelfraktur vorliegt
(evtl. wenn eine periphere Fraktur nach Bagateltrauma vorliegt)

Sturzrisikofaktoren

- weibliches Geschlecht
- positive Sturzanamnese
- Paresen jeglicher Genese (motorisch/sensibel)
- Parkinsonsyndrom
- visuelle Einschränkungen, insbesondere Einschränkungen des räumlichen Sehens
- Einschränkungen des Hörvermögens
- persistierende neurologische Defizite bei Zustand nach apoplektischem Insult

Sturzrisikofaktoren

- Deformierungen an den unteren Gliedmaßen
- Blutzucker-Schwankungen
- Blutdruck-Schwankungen
- Muskelatrophie
- Kachexie, konsumierende Grunderkrankung
- Demenz
- akuter oder chronischer Schwindel
- Depression
- Alkohol- oder Drogenabusus

Arzneimittel als Sturzrisikofaktoren

- psychotrope Medikamente, insbesondere Benzodiazepine, Neuroleptika, Antidepressiva
- Antihypertensiva, Diuretika
- Multimedikation

„Knochengesunde Lebensweise“

- regelmäßige körperliche Aktivität und täglicher Aufenthalt im Freien (mindestens 30 Minuten)
- Ausreichende Grundversorgung mit Calcium (1000 –1500 mg täglich)
- (Vitamin D bei Vitamin D-Mangel)

Evidenzlage für Frakturprophylaxe durch Calcium und Vitamin D

- keine Evidenz für postmenopausale Frauen außerhalb von Altersheimen (WHI 2006)
- Bewohner von Altersheimen: Reduktion von hüftgelenksnahen Frakturen (ca.30%)

1000–1500 mg Calcium + 400–800 IE Vitamin D₃

Effekt von Calcium plus Vitamin D auf das Frakturrisiko bei gesunden postmenopausalen Frauen WHI-Studie Jackson et al. New Engl J.Med 354,669 (2006)

- 36.282 Frauen 50-79 Jahren (zu Beginn im Mittel 62 Jahre)
- Vor Beginn im Mittel Aufnahme von 1150 mg Calcium und 365 IU Vitamin D pro Tag (Ernährungsfragebogen)
- 1000 mg Calcium + 400 IU Vitamin D pro Tag
- Zusätzliche Einnahme von bis zu 1000 mg Calcium und 600 IU Vitamin D pro Tag in Verumgruppe und Placebogruppe erlaubt
- 52% Hormonersatztherapie, 1% Osteoporose-Medikamente

Ergebnis:

- Hüftfrakturen RR 0,88 (0,72-1,08) = n.s.*
- klinisch bedeutsame Wirbelkörperfrakturen HR 0,90 (0,74-1,10) = n.s.
- Gesamtzahl Frakturen HR 0,96 (0,91-1,02) = n.s.
- Knochenichte Hüftgelenk + 1,06 % = **signifikant**
- Nierensteine HR 1,17 (1,02 –1,34) = **signifikant**

* Subgruppenanalyse (statistisch nicht zuverlässig!): 1) > 60 J. RR 0,79 (0,64-0,97) = signifikant, 2) nicht „intention to treat“, sondern nur studientreue Probandinnen (> 80% der Dosis über die ganze Zeit) RR 0,71 (0,52-0,97) = signifikant

Mögliche Gründe des Versagens der Calcium + Vitamin D-Prophylaxe der Osteoporose bei gesunden postmenopausalen Frauen in der WHI-Studie

Probandinnen nicht auf Risikofaktoren selektiert

Hohe Calcium- und Vitamin D-Aufnahme schon vor Studienbeginn

Zusätzliche Calcium- und Vitamin D-Supplemente während der Studie erlaubt

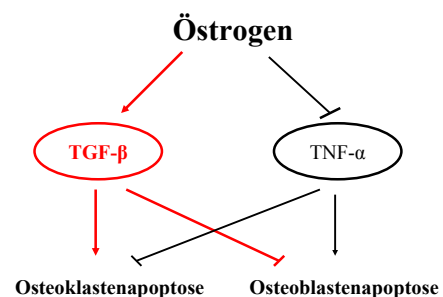
Möglicherweise zu niedrige Vitamin D-Dosierung

Unerwartet niedrige Frakturrate

52 % Probandinnen unter Hormonersatztherapie

Pathogenetische Mechanismen der postmenopausalen Osteoporose

- Calcium – „Leck“ in der Niere
- Verminderte Calcitriol-Synthese durch Reduktion der 1- α - Hydroxylase-Aktivität
- Verminderung der Vitamin-D-Resorption im Darm
- Erhöhte Produktion von TNF- α , IL-1, IL-6
- Verminderte Produktion von TGF- β



Woman's Health Initiative (WHI)
JAMA 288,321 (17. Juli 2002)

161 809 postmenopausale Frauen
Aufnahme in die Studie 1993 – 1998

4 Studienarme :

1. fettarme Ernährung
2. Calcium + Vitamin D
3. Östrogen allein (Frauen ohne Uterus)
4. Östrogen + Gestagen

Woman's Health Initiative (WHI)
JAMA 288,321 (17. Juli 2002)

Studienarm Östrogen + Gestagen nach im Mittel
5.2 Jahren vorzeitig abgebrochen

- Koronare Ereignisse *164 vs. 122, + 7/10 000 p.a.
 - Schlaganfall 127 vs. 85, + 8/10 000 p.a.
 - Brustkrebs 166 vs. 124, + 8/10 000 p.a.
 - Lungenembolie 70 vs. 31, + 8/10 000 p.a.
 - Darmkrebs 45 vs. 67, - 7/10 000 p.a.
 - Hüftfrakturen 44 vs. 62, - 5/10 000 p.a.
 - Tod aus anderer Ursache 165 vs. 166
-
- Globalindex 751 vs. 623, + 19/10 000 p.a.

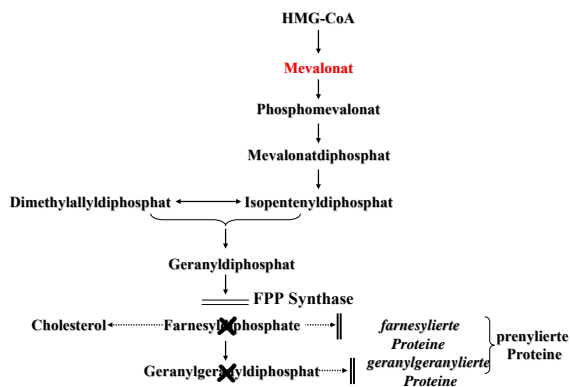
Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM)

	Endometrium	Mamma	Knochen
Östradiol	agonistisch	agonistisch	agonistisch
Tamoxifen	agonistisch	antagonistisch	agonistisch
Raloxifen	antagonistisch	antagonistisch	agonistisch

Bisphosphonate

Pyrophosphat-Analoga (P – C – P)
starke Säuren
hohe Affinität zu Hydroxylapatit
Halbwertszeit im Knochen: Monate bis Jahre
Aufnahme in Osteoklasten
Hemmung der Osteoklasten-Aktivität

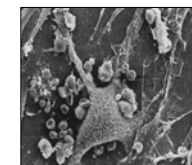
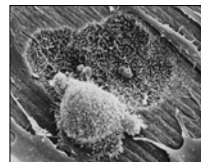
**Stickstoffhaltige Bisphosphonate hemmen die
Proteinprenylierung**



**Apoptose von Osteoklasten durch den Verlust
prenylierter Proteine**

Bisphosphonat-behandelte Osteoklasten

normaler Osteoklast



m.j.rogers@abdn.ac.uk

Bisphosphonate

Rote Liste 2006

- Alendronsäure (z.B. Fosamax[®]) **Osteoporose**
- Etidronsäure (z.B. Diphos[®]) **Osteoporose, M. Paget**
- Risedronsäure (Actonel[®]) **Osteoporose**
- Clodronsäure (z.B. Bonefos[®]) **Knochenmetastasen**
- Ibandronsäure (z.B. Bondronat[®]) **Knochenmetastasen**
- Pamidronsäure (z.B. Aredia[®]) **Knochenmetastasen**
- Zoledronsäure (z.B. Aclasta[®]) **Knochenmetastasen, M. Paget**
- Tiludronsäure (Skelid[®]) **M. Paget**

Nebenwirkungen der Bisphosphonate

Lokale Schleimhautschäden

Erbrechen
Ösophagitis
Ösophagus- und Magenblutungen
Abdominalschmerzen
Perforierendes Ulcus ventriculi

Cave:

Bisphosphonate nur in aufrechter Position mit 200 ml Wasser einnehmen. Mindestens 30 Minuten nicht hinlegen!

Dosierung von Bisphosphonaten bei Osteoporose

Alendronat täglich 10 mg oder 1 x wöchentlich 70 mg

Risedronat täglich 5 mg

Etidronat zyklisch:
14 Tage lang täglich 400 mg
76 Tage lang Calcium

Arzneimittel, für die eine Senkung des postmenopausalen Frakturrisikos nachgewiesen ist:

Evidenzlevel A:

- Östrogene (Wirbelfrakturen und periphere Frakturen)
- Raloxifen (Evista[®]): Wirbelfrakturen)
- Alendronat (Fosamax[®]): Wirbelfrakturen und periphere Frakturen)
- Risedronat (Wirbelfrakturen und periphere Frakturen)
- Strontiumranelat (Protelos[®]): Wirbelfrakturen und periphere Frakturen)
- Teriparatid (Forsteo[®]): Wirbelfrakturen und periphere Frakturen)

(Männer: Alendronat)

Arzneimittel, für die eine Senkung des postmenopausalen Frakturrisikos nachgewiesen ist:

Evidenzlevel B: (inkonsistente Datenlage)

- Etidronat (Wirbelfrakturen)
- Calcitonin (Wirbelfrakturen und periphere Frakturen)
- Vitamin D-Analoga (Wirbelfrakturen)
- (Fluorid)

Neu: Dibotermin- α (rekombinantes humanes Knochenmorphogeneseprotein rhBMP) zur operativen Auflage auf Frakturen

Angriffspunkte von Arzneimitteln zur Osteoporoseprophylaxe und -therapie

